

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



Deutsche Kl.: 30 h, 2/36

10/660 729
01-21-05 F

⑩

Offenlegungsschrift 2 339 342

⑪

Aktenzeichen: P 23 39 342.2

⑫

Anmeldetag: 3. August 1973

⑬

Offenlegungstag: 21. Februar 1974

Ausstellungsriorität: —

⑭

Unionspriorität

⑮

Datum: 7. August 1972

⑯

Land: Israel

⑰

Aktenzeichen: 40064

⑲

Bezeichnung: Präparat zur Augenbehandlung mit mydriatischer und/oder lokalanästhetischer Wirkung

⑳

Zusatz zu: —

㉑

Ausscheidung aus: —

㉒

Anmelder: Sokolovsky, Mordechai, Tel-Aviv; Maayani, Saul, Givatayim (Israel)

Vertreter gem. §16 PatG: Lotterhos, H. W., Dr.-Ing., Patentanwalt, 6000 Frankfurt

㉓

Als Erfinder benannt: Erfinder sind die Anmelder

D 1 2 339 342

ORIGINAL INSPECTED

PATENTANWALT DR.-ING. LOTTERHOS

6000 FRANKFURT (MAIN)

ANNASTRASSE 19

FERNSPRECHER: (0611) 555061

TELEGRAMME: LOMOSAPATENT

LANDESZENTRALBANK 50007149

POSTSCHECK-KONTO FFM. 1667

2339342

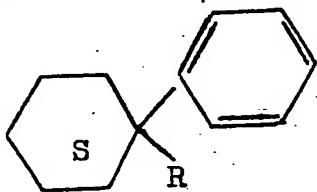
FRANKFURT (MAIN), 31. Juli 1973
III/Kl

Mordechai Sokolovsky, 10 Rav Ashi St., Tel-Aviv, Israel.
Saul Maayani, 7 Hahistadruth St., Givatayim, Israel.

Präparat zur Augenbehandlung mit mydriatischer und/oder
lokalanästhetischer Wirkung.

Die Erfindung betrifft ein mydriatisch und/oder lokalanästhetisch wirkendes Mittel zur Augenbehandlung. Dieses enthält erfindungsgemäß Phencyclidin, bzw. Derivate oder Analoge desselben als aktiven Wirkstoff. Die Erfindung betrifft ferner mydriatisch wirkende ophthalmologisch wirkende Präparate, bei denen die Wirkung schnell einsetzt und von relativ kurzer Dauer ist. Die neuen Mittel sind auch vorteilhaft als Antagonisten gegen die miotische Wirkung gewisser Verbindungen, wie Organophosphorverbindungen u. dgl..

Aus der britischen Patentschrift 836 083 sind heterocyclische Aminverbindungen der allgemeinen Formel



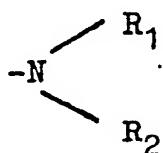
bekannt, in der R eine Pyrrolidin-, Piperidin oder Hexamethylen-imingruppe bedeutet. Es ist auch bekannt, dass Verbindungen dieses Typs bei Mensch und Tier eine depressive Wirkung auf das Zentralnervensystem ausüben. Es sind an sich anästhetische

409808/1147

-2-

Mittel, die als Hilfsmittel in der Anästhesie verwendbar sind.

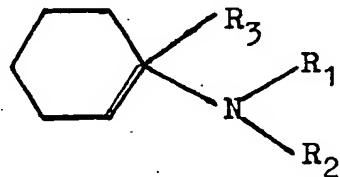
Aus der US-Patentschrift 3 097 136 sind Verbindungen der oben angegebenen allgemeinen Formel bekannt, in der R gleich



ist, wobei R_1 und R_2 Wasserstoff oder Alkylgruppen sind oder zusammen einen Polymethylenrest mit 4 bis 6 C-Atomen bedeuten. Auch diese Verbindungen üben eine depressivartige Wirkung auf das Zentralnervensystem aus.

Eine Verbindung der obigen allgemeinen Formel, in der R eine Piperidingruppe ist, kennt man unter der Bezeichnung Phencyclidin. Sie wurde einige Zeit in intravenöser Anwendung als Anästhetikum verwendet. Wegen verschiedener unerwünschter Nebenwirkungen wurde der Gebrauch jedoch eingeschränkt.

Gegenstand der Erfindung sind ophthalmologische Präparate, insbesondere Lösungen, die als aktiven Bestandteil Verbindungen der folgenden allgemeinen Formel enthalten.



In dieser Formel bedeuten:

R_1 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit bis zu 4 C-Atomen,

R_2 eine Alkylgruppe mit bis zu 4 C-Atomen

oder die Gesamtgruppe NR_1R_2 ist eine Piperidin-, Pyrrolidin- oder Hexamethylenimingruppe,

R_3 eine Phenyl-, Thienyl-, Allyl-, Vinyl-, Acetylenyl oder p-Tolylgruppe.

-5-

Ebenfalls sind pharmazeutisch statthafte Salze dieser Verbindungen verwendbar.

Die ophthalmologischen Präparate gemäss der Erfindung enthalten etwa 0,02 bis 2,0 Gew.-% der obigen Verbindungen gegebenenfalls zusammen mit zweckmässigen Hilfsstoffen und weiteren Komponenten zur Einstellung des pH-Wertes u. dgl..

Die Verbindungen bzw. Präparate gemäss der Erfindung üben auch eine gewisse lokalanästhetische Wirkung auf die mit ihnen in Berührung gebrachte Teile des Auges aus. Die Intensität dieses Effekts ist abhängig von dem spezifischen Derivat und von der angewendeten Menge. Die Kombination von mydriatischer und lokalanästhetischer Wirkung ist für verschiedene Zwecke vorteilhaft, insbesondere da man anstelle von zwei Präparaten nur ein Präparat zu verabreichen braucht, um beide Wirkungen zu erzielen.

Die mydriatische Wirkung setzt sehr schnell ein und die maximale Wirkung wird mit einigen Präparaten bereits innerhalb drei Minuten erreicht.

Die Herstellung der Verbindungen kann nach aus der Literatur und den oben angeführten Patentschriften bekannten Methoden erfolgen.

Zur Herstellung der oben definierten aktiven Piperidinverbindungen kann man 1-Piperidinocyclohexancarbonitril mit einem Grignard-Alkylhalogenid der Formel RMgX umsetzen. 1-(1-Phenylcyclohexyl)-piperidin erhält man nach der Vorschrift der britischen Patentschrift 836 083. Verbindungen der obigen Formel, in der R₁ gleich H, R₂ gleich niederes Alkyl und R₃ gleich Phenyl ist, lassen sich nach dem von Kalir et al. in J. Med. Chem. 12/1969 S. 473 beschriebenen Verfahren herstellen. Für Verbindungen, in denen R₁ und R₂ Alkylgruppen sind, ist das Verfahren von Maddox et al. aus J. Med. Chem. 8/1965 S. 230 anwendbar.

ORIGINAL INSPECTED

409808 / 1147

Zur weiteren Erläuterung der Erfindung folgen einige Ausführungsbeispiele.

Beispiel 1

Herstellung von 1-(1-Phenylcyclohexyl)-piperidin.

Zu einer unter Rückfluss gehaltenen Lösung von Phenylmagnesiumbromid, die aus 1,094 kg Magnesiumspänen und 7,065 kg Brombenzol in 22,4 l Aether hergestellt war, wurden 3,46 kg 1-Piperidinocyclohexancarbonitril, gelöst in 9 l Benzol unter Röhren zugegeben. Nachdem die Zugabe, etwa nach einer halben Stunde beendet war, liess man das Reaktionsgemisch 16 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Dann wurde der Aether abdestilliert und der Rückstand nach Abkühlung mit 25,5 l 2 n Bromwasserstoffsäure versetzt. Nach Zugabe von 20 l Aether liess man das Gemisch etwa 16 Stunden bei 0°C stehen. Das entstandene kristalline 1-(1-Phenylcyclohexyl)-piperidin-hydrobromid wurde abgetrennt und in 4 l 3 n Bromwasserstoffsäure suspendiert. Nach Kühlung auf 10°C wurde das kristalline 1-(1-Phenylcyclohexyl)-piperidin-hydrobromid abgetrennt, es hatte einen Schmelzpunkt von 214 bis 218°C. Eine weitere Reinigung kann durch Umkristallisieren aus einem Gemisch von Methanol und Aether erfolgen.

4,2 kg 1-(1-Phenylcyclohexyl)-piperidin-hydrobromid wurden in Wasser bei 60°C aufgeschlämmt und dann mit einer Lösung von 770 g Natriumhydroxid in 5 l Wasser behandelt. Unter Röhren wurden 16 l Benzol und darauf 300 g Kieselgur zugegeben. Nach Filtrierung wurde die organische Schicht abgetrennt. Die wässrige Schicht wurde mit insgesamt 8 l Benzol extrahiert. Der Benzolettrakt wurde mit der vorher abgetrennten organischen Phase vereinigt. Dann wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, mit Holzkohle gereinigt und filtriert. Anschliessend wurde der grösste Teil des Lösungsmittels im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit 2 l Methanol behandelt. Das Gemisch blieb etwa 16 Stunden stehen, worauf das kristalline 1-(1-Phenylcyclohexyl)-piperidin abgetrennt wurde. Der Schmelzpunkt betrug

46 bis 46,5°C.

5

2,3 kg 1-(1-Phenylcyclohexyl)-piperidin wurden in 3,45 l eines Gemisches aus 1/3 Benzol und 2/3 wasserfreiem Aether gelöst. Diese Lösung wurde mit trockenem HCl-Gas gesättigt. Nach Abkühlung wurde das kristalline 1-(1-Phenylcyclohexyl)-piperidin-hydrochlorid abgetrennt und mit wasserfreiem Aether gewaschen. Der Schmelzpunkt betrug 243 bis 244°C.

Beispiel 2

Herstellung von 1-(1-p-Tolylcyclohexyl)-piperidin.

Unter ständigem Rühren wurden 43 g Piperidin tropfenweise bei 0°C in eine Lösung von 42 ml konzentrierter Salzsäure in 100 ml Wasser eingetragen. Nach beendigter Zugabe wurde mittels wässriger Salzsäure der pH-Wert auf 3,0 eingestellt. Dann wurden 50 g Cyclohexanon und darauf 27 g Natriumcyanid, gelöst in 150 ml Wasser zugefügt. Während der Zugabe und noch weitere 2 Stunden wurde die Lösung gerührt. Nach Stehen über Nacht bildete sich ein Niederschlag. Dieser wurde abfiltriert, mit wenig kaltem Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 86 g 1-Piperidinocyclohexancarbonitril mit dem Schmelzpunkt 65 bis 68°C.

Ein Grignard-Reagens wurde hergestellt durch tropfenweise Zugabe von 85 g p-Bromtoluol, gelöst in trockenem Aether zu 13 g Magnesium-Spänen, ebenfalls in trockenem Aether. Es entstand ein schwerer Niederschlag. Nach der Zugabe blieb das Reaktionsgemisch 3 Stunden stehen. Der Komplex wurde mittels konzentrierter Ammoniumchloridlösung zerstetzt. Es entstanden zwei Schichten. Aus der Aether-Schicht wurde das p-Tolyl-Analoge des Phencyclidins mittels wässriger Salzsäure extrahiert. Um die freie Base zu erhalten, wurde Ammoniak und Aether zugegeben und die ätherische Lösung destilliert. Die Ausbeute betrug 40 %, berechnet auf Carbonitril. Der Schmelzpunkt war 67°C. Das Hydrochlorid hatte einen Schmelzpunkt von 217°C. Die Elementaranalyse ergab: C: 73,5 %; H: 10,1 %; N: 4,9 %; Cl: 12,2 %. TLC ergab R_f-Werte von 0,2 (saures Al₂O₃/Chloroform) und 0,7 (neutrales Al₂O₃, Chloroform/Benzol 1:1).

Beispiel 3

Herstellung von N-Aethyl-1-phenylcyclohexylamin.

Eine Lösung von 76 g (0,5 Mol) Cyclohexylidenäthylamin wurde mit Phenyllithium umgesetzt. Hierzu wurden 236 g (1,5 Mol) Phenylbromid und 25 g Lithiumband in 800 ml Aether unter gelindem Rückfluss gehalten. Das Gemisch wurde unter Erwärmung 30 Minuten gerührt und dann schnell filtriert. Das Filtrat wurde vorsichtig auf zerkleinertes Eis gegossen. Die organische Schicht wurde abgetrennt, getrocknet und fraktioniert destilliert.

Beispiel 4

Herstellung von N-Methyl-1-phenylcyclohexylamin.

Aus 36,4 g (5,2 g-Atom) Lithiumdraht und 376 g (2,4 Mol) Brombenzol wurde in einer Gesamtmenge von 1900 ml Aether Phenyllithium hergestellt. Während 45 Minuten wurden 165 g (1,48 Mol) N-Cyclohexylidenmethylamin, gelöst in 300 ml wasserfreiem Aether, zugegeben. Nach 3 Stunden Rückfluss wurden 1,5 l Wasser zugegeben, dann die Aether-Schicht abgetrennt, mit Wasser gewaschen und mit $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernung des Aethers wurde der Rückstand destilliert. Mit 65 % Ausbeute erhielt man 298 g des Produkts mit dem Siedepunkt 76 bis 78°C (150:1). Die Infrarot-Analyse ergab keine Absorptionscharakteristik für die C-N-Bindung.

Zur Herstellung des Hydrochlorids wurde die in Aether gelöste Base mit HCl behandelt. Das Hydrochlorid hatte den Schmelzpunkt 185 bis 186°C. Die Analyse, berechnet für $C_{13}H_{20}ClN$ ergab:

C: berechnet 69,16, gefunden 69,09

H: berechnet 8,93, gefunden 8,90.

Beispiel 5

Herstellung von N,N-Dimethyl-1-phenylcyclohexylamin.

188 g (0,993 Mol) N-Methyl-1-phenylcyclohexylamin wurden mit

102 g (2,22 Mol) Ameisensäure gemischt und mit 87 g 38%igem Formaldehyd versetzt. Es erfolgte eine heftige exotherme Reaktion. Das Reaktionsgemisch wurde dann noch eine Stunde auf dem Dampfbad erwärmt und darauf mit 5 n NaOH alkalisch gemacht und mit Aether extrahiert. Nach Trocknung der Lösung und Entfernung des Aethers wurde der Rückstand im Vakuum destilliert. Man erhielt 168 g des Produkts. Ausbeute 83 %, Siedepunkt 96 bis 98°C, 50 bis 60 μ. Die Flüssigkeit kristallisierte schnell. Der Schmelzpunkt der Kristalle betrug 42 bis 44°C.

In der Tabelle I sind die physikochemischen Daten von Verbindungen angegeben, in denen R₁ Wasserstoff oder niederes Alkyl und R₂ niederes Alkyl bedeuten oder R₁ und R₂ gleich C₄H₈ ist und R₃ gleich Phenyl ist.

Tabelle I

Nr.	R ₁	R ₂	FP (°C)	A	R _f	B
1	H	CH ₃	186	0,2	0,3	
2	CH ₃	CH ₃	166	0,3	0,5	
3	H	C ₂ H ₅	235	0,2	0,3	
4	H	i-C ₃ H ₇	233	0,5	0,7	
5	-C ₄ H ₈ -		238	0,4	0,5	

A: saures Al₂O₃ (Woelm) - Chloroform

B: neutrales Al₂O₃ (Woelm) - Chloroform

In analoger Weise wurde eine Reihe anderer Derivate hergestellt, deren Daten in der Tabelle II angegeben sind.

Tabelle II

Nr.	R-	FP (°C)	R _f (T.L.C.)
1		229	0,4(A); 0,5(B)
2		184	0,4(A); 0,8(B)
3		217	0,2(A); 0,7(B)
4	CH ₂ =CH-	218	0,2(A); 0,4(B)
5	CH ₂ =CH-CH ₂ -	110	0,4(A); 0,8(B)
6	H-C≡C-	247	0,3(A); 0,7(B)
7	C ₂ H ₅ -	221	0,3(A); 0,6(B)

A: saures Al₂O₃ (Woelm) - Chloroform

B: neutrales Al₂O₃ (Woelm) - Chloroform/Benzol, 1:1

C: SiO₂ (Woelm) - Methanol/Methylenchlorid/Essigsäure 1:1:1

Mit den Wirkstoffen der Erfindung wurden Augenlösungen zubereitet und die Wirkung bei Änderungen der Konzentration, des pH-Wertes und anderer Faktoren festgestellt. Es wurde gefunden, dass die besten Wirkungen bei einem pH-Wert von etwa 7,0 bis 8,0 eintritt. Oberhalb von pH 8,0 ist die Löslichkeit der Verbindungen nicht ausreichend.

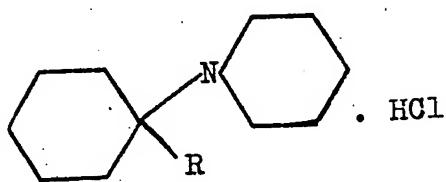
Die Versuche wurden zuerst an den Augen von Testtieren, wie

Mäusen und Guinea-Schweinen, dann von Affen und schliesslich von Menschen durchgeführt.

Lösungen von pH 7,4 (0,1 m Phosphatpuffer) von verschiedenen Phenocyclidin-Derivaten wurden bei verschiedenen Konzentrationen getestet. Für die mydriatische Wirkung war eine minimale Konzentration des Phenocyclidins von 10^{-4} m erforderlich. Das Einsetzen der Wirkung erfolgte etwa 2 Minuten nach der Applikation in Form von Tropfen direkt in das Auge. Hingegen beträgt die Einsetzzeit bei 10^{-4} m Atropin etwa 10 Minuten. Die Dauer der maximalen Wirkung betrug etwa 15 Minuten und danach erfolgte während weiterer 15 Minuten ein Abklingen zum Normalzustand. Einen Antagonismus gegen cholinergische Verbindungen erzielt man mit Phenocyclidin, nicht aber mit Atropin. Die Wirkungsdauer des Atropins bleibt für mehr als zwei Stunden erhalten. Bei einer Konzentration von 10^{-2} m erreicht man mit Phenocyclidin eine Anästhesie des Augapfels. Atropin zeigt diese Wirkung nicht.

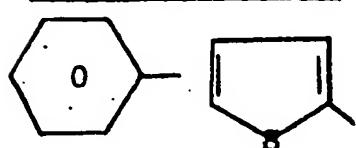
Gleiche Versuche wurden mit verschiedenen Derivaten und Analogen des Phenocyclidins durchgeführt und die Ergebnisse von einigen von diesen sind in der Tabelle III dargestellt.

Tabelle III

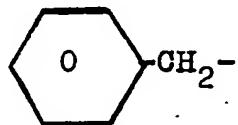
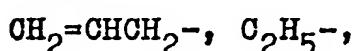
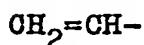


Verbindung

	Einsetzzeit	Grad der Wirkung	Dauer (Min.)	Antagonismus
--	-------------	------------------	--------------	--------------

Gruppe I (10^{-3} m) R=

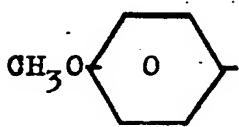
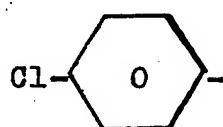
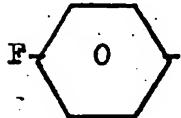
2	Maximum	10-15	1. 10^{-4} m AcOH 2. 5×10^{-3} m THA
---	---------	-------	--

Gruppe II (10^{-2} m) R=

2

70 % des Maximums

4

 10^{-6} m AcOHGruppe III (10^{-2} m) R=

Inaktiv als Mydriatikum

Die Lösungen waren in Phosphatpuffer (pH 7,4). Aus der Tabelle III geht hervor, dass die stärkste Wirkung die Verbindungen der Gruppe I zeigten, nämlich Phencyclidin, das Thienyl-Derivat, das p-Methyl-Derivat (R = Tolyl) und das Acetylenyl-Derivat. Die Tropfen wurden auf Mäuseaugen aufgebracht, ein Auge diente zum Kontrollversuch. Die Prüfung erfolgte mit einem Binokularmikroskop mit 20-facher Vergrösserung unter starker Beleuchtung.

Die folgende Tabelle zeigt die Auswirkung der pH-Aenderung auf

den mydriatischen Effekt.

Tabelle IV

Abhängigkeit des mydriatischen Effekts vom pH-Wert

pH	<u>Phencyclidin (m)</u>			Atropin (m)		
	HCl 10^{-3}	CH_3I 10^{-2}	SO_4 10^{-4}	CH_3I 10^{-3}	10^{-4}	10^{-3}
5	-	-	-	-	+	++
6	-	-	nicht	-	++	nicht
7	+	++	aktiv	++	++	aktiv
8	++	++		++	++	++

(-): nicht aktiv

(+): aktiv

(++): sehr aktiv

Aus der Tabelle IV ist ersichtlich, dass bei einem pH-Wert unterhalb 7,0 der mydriatische Effekt verschwindet und dass die Quaternisierung ebenfalls zum Verlust des mydriatischen Effekts führt.

Es steht also fest, dass Phencyclidin und gewisse Derivate von ihm, insbesondere die 2-Thienyl-, die p-Tolyl- und die Aethinyl-Derivate wirksame Mydriatika sind und dass diese Verbindungen gegenüber dem konventionellen Mydriatikum Atropin verschiedene Vorteile bringen. Das Einsetzen der maximalen Wirkung erfolgt in sehr viel kürzerer Zeit (weniger als 5 Minuten, bei Atropin hingegen bis zu 30 Minuten). Die Wirkungsdauer ist vergleichsweise kurz, sie beträgt etwa 15 Minuten vom Zeitpunkt der maximalen Wirkung und sinkt nach weiteren 15 Minuten bis zum Normalzustand ab, während dies bei Atropin mehr als 2 Stunden dauert. Wenn das menschliche Auge mit Atropin behandelt wird, ist der Patient an vielen normalen Tätigkeiten für längere Zeit verhindert,

409808 / 1147

ORIGINAL INSPECTED

z. B. ist das Führen eines Kraftfahrzeugs erst nach ein bis zwei Tagen möglich. Bei Anwendung von Phencyclidin oder seiner Derivate ist diese Ausfallzeit sehr viel kürzer und der Patient kann kurze Zeit nach der ärztlichen Untersuchung die normalen Tätigkeiten wieder ausüben. Falls die Dauer der Wirkung für die Untersuchung bzw. Behandlung zu kurz ist, können ohne weiteres die Augentropfen zweimal hintereinander verabreicht werden.

Mit Vorteil wird der aktive Wirkstoff als Salz, insbesondere als Hydrochlorid verwendet. Konzentrationen von etwa 0,02 bis 0,2 % sind befriedigend. Der pH-Wert kann durch jeden annehmbaren Puffer, insbesondere durch einen Phosphat-Puffer auf etwa 7,3 bis 7,7 eingestellt werden. Die Augenlösungen gemäss der Erfindung können auch noch weitere Bestandteile, wie zusätzliche Wirkstoffe oder Hilfsstoffe, z. B. Benzalkoniumchlorid enthalten.

Versuche haben ergeben, dass cholinergische Medikamente eine ausgesprochene antagonistische Wirkung gegen die mydriatische Aktivität der erfundungsgemässen Verbindungen haben. Der Antagonismus wurde geprüft mit einer Reihe von Verbindungen der obigen allgemeinen Formel und die Ergebnisse mit Phencyclidin werden nachfolgend angegeben. Cholinergische Medikamente können also als wirksame Gegenmittel gegen die Wirkung der erfundungsgemässen Verbindungen angewendet werden.

Tabelle V

Cholinergische Medikamente als Gegenmittel gegen die mydriatische Aktivität von Phencyclidin

Mittel	Dosis (1) (m)
A. Acetylcholin-Antagonist	
1. Oxotremolin	6×10^{-4}
2. Arecolin	1×10^{-3}
3. 3-Acetoxychinuoclidin	1×10^{-1}

B. ChE-Inhibitor

4. Eserin	1×10^{-6}
5. Tacrin	1×10^{-1}
6. Phospholin	1×10^{-3}

(1) Zur Gegenwirkung gegen 10^{-2} m Phencyclidin (minimale Dosis).

Prüfung der antagonistischen Wirkung.

3 Minuten nach der lokalen Applikation von 10^{-2} m Phencyclidin (pH = 8,0, 0,1 m Phosphatpuffer) wurde ein Tropfen der zu testenden, gepufferten Medikamentenlösung in dasselbe Auge getropft. Dann wurde der Pupillendurchmesser gemessen (Binokularmikroskop, x 40) und berechnet als Prozent des gesamten Augendurchmessers.

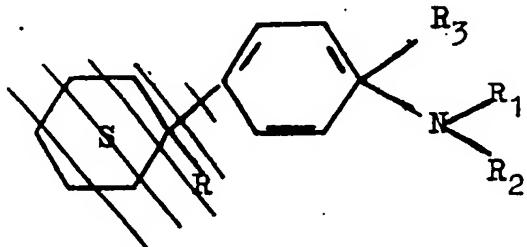
Zeit nach lokaler Applikation von 10^{-2} m Arecolin	Pupillendurchmesser (%)
0	92
1	88
2	80
3	74
4	67
5	62
6	56
7	53
8	51
9	48
10	47.

Patentansprüche

49

- 1 Präparat zur Augenbehandlung mit mydriatischer und/oder lokalanästhetischer Wirkung, enthaltend als aktiven Wirkstoff eine Verbindung der allgemeinen Formel

nachträglich
geändert



in der bedeuten:

R₁ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit bis zu 4 C-Atomen,

R₂ eine Alkylgruppe mit bis zu 4 C-Atomen oder die Gesamtgruppe NR₁R₂ ist eine Piperidin-, Pyrrolidin- oder Hexamethylenimingruppe,

R₃ eine Phenyl-, Thienyl-, Alkyl-, Vinyl-, Acetylenyl- oder p-Tolylgruppe.

2. Präparat nach Anspruch 1 in Form einer Lösung mit einem Gehalt von etwa 0,02 bis 0,2 Gew.-% des aktiven Wirkstoffs.

3. Präparat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der aktive Wirkstoff Phencyclidin, 1-(1-(2-Thienyl)-cyclohexyl)-piperidin, 1-(1-p-Tolylcyclohexyl)-piperidin, 1-(1-Allylcyclohexyl)-piperidin oder 1-(1-Aethinylcyclohexyl)-piperidin oder ein Salz dieser Verbindungen ist.

4. Präparat nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der aktive Wirkstoff in Form des Hydrochlorids ist.

2339342

-15-

5. Präparat nach Anspruch 1 bis 4, das auch eine lokalanästhetische Wirkung hat, dadurch gekennzeichnet, dass der aktive Wirkstoff in einer Konzentration von 0,02 bis 0,2 Gew.-% vorliegt.

ORIGINAL INSPECTED

409808/1147